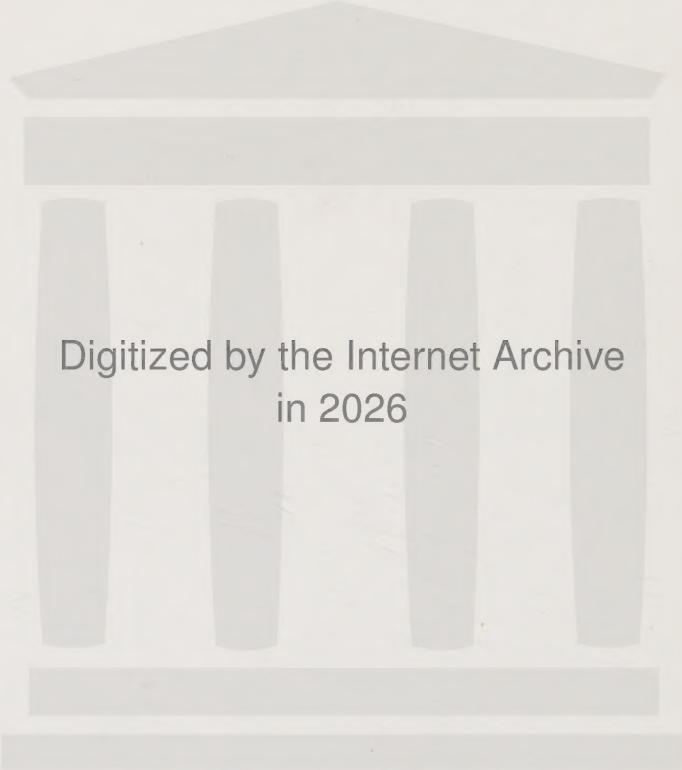


CALCIUMHOMÖOSTASE BEIM FRÜHGEBORENEN

WOLFGANG SIEBERTZ

1970



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548322_0041

AUS DER UNIVERSITÄTSKINDERKLINIK MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. K. Betke

CALCIUMHOMÖOSTASE BEIM FRÜHGEBORENEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

W o l f g a n g S i e b e r t z

aus München

1970

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. K. Riegel

Mitberichterstatter: Professor Dr. K. Betke

Dekan: Professor Dr. E. Kraft

Tag der mündlichen Prüfung: 16. 6. 70



INHALTSVERZEICHNIS

- I. Einleitung und Fragestellung
- II. Physiologie des Calciumstoffwechsels
 - 1. Calciumbilanz
 - 2. Die wichtigsten Faktoren, die die Calciumbilanz beeinflussen
 - A. Vitamin D
 - B. Parathormon
 - C. Thyrocalcitonin
 - 3. Calciumhomöostase
- III. Physiologie und Pathologie des Calciumstoffwechsels beim Früh- und Neugeborenen
- IV. Untersuchte Kinder und Methoden
 - 1. Untersuchte Kinder
 - 2. Methoden
 - A. Calciumbestimmung
 - B. Bestimmung des anorganischen Phosphors
 - C. Bestimmung des ionisierten Calciums (Ca^{++})
 - D. Bestimmung der Blutgase und des pH
 - E. Berechnung der Ca^{++} -Konzentration bei einem konstanten pH-Wert von 7,4
- V. Ergebnisse
- VI. Diskussion
- VII. Zusammenfassung
- VIII. Literaturverzeichnis
- IX. Tabellen und Abbildungen

Lebenslauf

I. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Bei jedem Neugeborenen, besonders ausgeprägt beim Frühgeborenen, kommt es in den ersten Tagen nach der Geburt zu einer gewissen Hypocalcämie.

Klinische Erscheinungen, bis zur Tetanie, sind jedoch selbst bei erheblicher Hypocalcämie nicht häufig anzutreffen. Bekanntlich kommt es dabei eher auf die Konzentration des ionisierten Calciumanteils als auf die des Gesamtcalciumgehaltes im Blut an.

Bei ausgetragenen und frühgeborenen Neugeborenen ist aber auch die Calciumionenkonzentration im Plasma erniedrigt; tetanische Erscheinungen wurden bei Werten unter 1,4 mval/l beobachtet (RIEGEL und HARMS 1968).

Es gibt keine Korrelation zwischen Gesamtcalcium- und Calciumionenkonzentration. Dagegen besteht eine Abhängigkeit der Calciumionenkonzentration von der Wasserstoffionenkonzentration. Auch wenn man diese Korrelation berücksichtigt und die Calciumionenkonzentration für einen konstanten pH-Wert 7,4 berechnet, sind die Calciumionen im Blut neugeborener vermindert. Unklar ist bis jetzt, welche Regulationsvorgänge bei dieser Verminderung ausschlaggebend sind. Zwei weitgehend antagonistisch wirkende Hormone kommen in Frage: Das Parathormon, das bei Hypocalcämie den Calciumspiegel hebt, und das Thyrocalcitonin, das ihn bei einer Hypercalcämie senkt.

Die postnatale Hypocalcämie könnte demnach durch eine Unterfunktion des einen oder eine Überfunktion des anderen Hormons hervorgerufen werden.

Außerdem ist der Einfluß einer passageren unzureichenden exogenen Zufuhr zu diskutieren.

Ich hatte die Aufgabe, die durch intravenöse Calciumzufuhr induzierten Änderungen von Gesamtcalcium und Calciumionen zu registrieren und zu analysieren.

Vergleichbare Untersuchungen sind meines Wissens bisher nicht durchgeführt worden.

II. PHYSIOLOGIE DES CALCIUMSTOFFWECHSELS

Eine ganze Anzahl wichtiger biologischer Funktionen erfordern die Anwesenheit von Calcium.

- Knochen- und Zahnbildung (mehr als 99% des gesamten Körpergehaltes an Calcium sind hier gebunden)
- Permeabilitätsregulierung an biologischen Membranen (Beeinflussung von Nervenregbarkeit, Herzrhythmus, Reizleitung)
- Cofaktor bei der Blutgerinnung
- Mitwirkung bei der Kontraktion der Muskelfaser
- Mitwirkung am immunologischen Abwehrsystem des Körpers

Für das genaue Zusammenspiel dieser vielen Aktivitäten ist es wichtig, daß der Calciumspiegel des Blutes möglichst konstant auf einer Höhe von 5 mVal/l bleibt ("Serum Calcium is one of nature's physiological constants"-G. Fanconi). Dieser Wert bleibt auch nahezu während des ganzen Lebens auf der gleichen Höhe.

1. Calciumbilanz

Bilanzuntersuchungen haben ergeben, daß es sowohl von Person zu Person Unterschiede, als auch bei der gleichen Person zeitliche Unterschiede in der Resorption und der Ausscheidung von Calcium (Ca) gibt. Dies hängt mit dem wechselnden Bedarf zusammen (STEARNs, MOORE 1931). Außerdem ist eine Anpassung der Ca-Resorption an das jeweilige Angebot der Nahrung möglich. Ca ist das einzige Mineral, dessen Aufnahme in den Organismus durch Resorption reguliert wird. Faktoren, die die intestinale Resorption dem endogenen Bedarf adaptieren, sind nahezu unbekannt (SCHWARZ 1965).

Ca-Resorption ebenso wie Ca-Bedarf nehmen mit dem Alter ab. Die Resorptionsquote beträgt mit einem Jahr: 80% (LIU et al 1940; SNAPPER u. NATHAN 1957), bei 11-16-jährigen Kindern: 35-45% (BRONNER et al 1956) und bei

Erwachsenen: 10-30% (MALM 1958, 1963).

Die Ca-Ausscheidung über die Niere beträgt etwa 100-200 mg Ca/die, ein Wert, der relativ konstant und dem Körpergewicht proportional ist. Die Ca-Ausscheidung über den Stuhl ist sehr stark von der Aufnahme und Resorption abhängig und schwankt dementsprechend stark.

2. Die wichtigsten Faktoren, die die Ca-Bilanz beeinflussen

Neben der Ca-Zufuhr sind in diesem Zusammenhang vor allem Vitamin D, Parathormon und Thyrocalcitonin von Interesse.

A. Vitamin D (Vit D)

Dieses Vitamin hängt eng mit dem Calcium- und Phosphat(P)-Stoffwechsel sowie der Calcifikation des Skelets zusammen. Es greift vor allem an der Darmwand, der Niere und dem Knochen an.

Primär:-Resorption von Ca und P aus dem Dünndarm ↑

-Transfer von Knochenmineralien

(Knochen ↔ Serum)

-Citratgehalt (Darm, Serum, Muskel, Niere, Urin) ↑

-Verkalkungsfähigkeit der Matrix ↑

-tubuläre Rückresorption der Aminosäuren ↑

sekundär:-Verkalkung der Knochengrundsubstanz ↑

(via Hebung des Serumcalciumspiegels)

-renale Ca-Ausscheidung ↑

(via Citrat-↑ der Niere)

-Serumspiegel der alkalischen Phosphatase ↑

(via Wirkung auf Osteoblasten)

Wirkungen des Vitamin D nach G. Fanconi (zitiert nach HOWELS und REISS 1965)

Über Speicherung, Abgabe, Abbau und Wirkungsmechanismen des Vit D ist fast nichts bekannt.

Neue Ergebnisse sprechen dafür, daß Vit D die Bildung eines calciumbindenden Proteins in der Darmschleimhaut induziert. Dieses Protein soll für die Ca-Resorption unerläßlich sein (WASSERMAN und TAYLOR 1968).

Es besteht ein Zusammenspiel der Wirkungen von Vit D und Parathormon. Parathormon wirkt nur in Gegenwart von Vit D (RASMUSSEN und DE LUCA 1963).

Vit D beeinflußt die Calciumionenverteilung über subzelluläre ebenso wie über zelluläre Membranen, um die intra- und extrazelluläre Calciumhomöostase aufrechtzuerhalten (WOLF und DEL SOLAR 1969).

Vit D kann den Blutcalciumspiegel einmal über eine Verbesserung der Darmresorption (LINDQUIST 1952) zum ändern aber auch durch eine Mobilisation des Calciums aus dem Knochen (WOLF und DEL SOLAR 1969) erhöhen.

Der Vit D-Bedarf zeigt große individuelle Schwankungen. Nach Hövels beträgt der Bedarf ausgetragener Säuglinge 400 E/die, der Frühgeborener maximal 1000 E/die bei genügender Ca-Zufuhr.

B. Parathormon (PTH)

Die wichtigste Aufgabe dieses Hormons der Nebenschilddrüse ist die konstanthaltung des normalen Blutcalciumspiegels. Der adäquate Reiz für die Ausschüttung von PTH ist der zu niedrige Ca-Spiegel des Blutes (Hypocalcämie). Seine Wirkung (die Normalisierung des Ca-Spiegels) erfolgt relativ langsam. Gleichzeitig wird der Gehalt des Blutes an anorganischem Phosphor (v.a. Phosphat) gesenkt.

Die Bereitstellung von Calcium erfolgt zum größten Teil über eine Osteoklastenaktivierung, d.h. eine Osteolyse. Eine geringe Wirkung zeigt sich an der Niere: Hier wird die Ca-Rückresorption gesteigert und die P-Rückresorption gehemmt.

Die Aktivität des Hormons kann bis heute nicht direkt gemessen werden, man muß sich noch auf indirekte Funktionsproben des Ca-/P-Stoffwechsels beschränken.

C. Thyrocalcitonin (T)

Dieses Hormon wurde erst 1962/63 von COPP bzw. HIRSCH entdeckt. Inzwischen ist eine sehr reichhaltige Literatur darüber erschienen (HIRSCH et al 1969).

T. reguliert ebenfalls den Calciumspiegel im Blut. Der adäquate Reiz für die Ausschüttung von T. ist der zu hohe Gehalt des Blutes an Ca (Hypercalcämie). T. senkt das Serumcalcium und ist somit der Antagonist zum Parathormon, wirkt aber wesentlich rascher.

T. wird bei den Säugern in den sogenannten C-Zellen der Schilddrüse gebildet. Diese C-Zellen lassen sich embryologisch auf das ultimobranchiale Organ zurückführen (COPP 1967).

T. ist wie das Parathormon ein Proteohormon. Schweine-T. hat ein Molekulargewicht von 3600 und besteht aus 32 Aminosäuren. Seine Synthese ist bereits gelungen (RITTEL et al 1968). Nach neuesten Berichten ist auch die Isolierung und Synthese von menschlichem T. geglückt (NEHER et al 1968, zitiert nach KOHLER und WERNLY 1969). Die Wirkung des T. besteht in einer Hemmung der Osteolyse, das Hormon greift also direkt am Knochen an. Es reduziert die Zahl der Osteoklasten. Das Serum-P wird durch T. ebenfalls gesenkt. Hier ist T. also Synergist des Parathormons. Der genaue Mechanismus der Wirkung von T. ist noch nicht bekannt.

Corticosteroide, Thyroxin und Wachstumshormon beeinflussen in geringerem Maß die Ca-Bilanz.

3. Calcium-Homöostase

Die Höhe des Calciumspiegels im Blut ist eine biologische Konstante, die unabhängig von Aufnahme und Ausscheidung reguliert wird. Der Calciumspiegel im Blut liegt

höher als es seiner physikalisch-chemischen Löslichkeit entsprechen würde. Das heißt, daß aktiv ein "steady state" des Calciumspiegels in Höhe von rund 5 mVal/l aufrechterhalten wird.

Das Calcium kommt im Blutserum in drei Fraktionen vor:

- a. an Eiweiß (vor allem Albumine) gebunden
2.0 mVal/l = 40%
- b. ionisiert (Ca^{++})
2.5 mVal/l = 50%
- c. komplexgebunden (an Citrat und andere organische Säuren)
0.5 mVal/l = 10%

(RIEGEL und HARMS 1968;
MOORE 1966)

Ionisiertes und komplexgebundenes Calcium werden auch als "ultrafiltrables Calcium" bezeichnet. Das Gesamtcalcium korreliert beim Erwachsenen nur bedingt, beim Neugeborenen überhaupt nicht (RIEGEL und HARMS 1968) mit dem ionisierten Anteil. Rückschlüsse von der Höhe des Gesamtcalciums auf die Höhe des (biologisch vor allem wichtigen) Ca^{++} sind daher nur bedingt zu ziehen. Die Höhe des Ca^{++} kann deshalb nur durch direkte Messung genau bestimmt werden.

Die Ca^{++} -Konzentration im Serum korreliert mit der Höhe der Wasserstoffionenkonzentration. Je niedriger der pH-Wert, desto höher die Ca^{++} -Konzentration (MOORE 1966; HARMS 1968). Die Ca-Homöostase scheint sich in erster Linie auf das Ca^{++} zu beziehen. Zwei Hormone regulieren in besonderem Maß die Höhe des Ca-Spiegels im Blut: Parathormon und Thyrocalcitonin (s.o.).

Das wichtigste Endorgan bei der Regulierung des Ca-Spiegels ist das Skelet.

Die Ca-Homöostase geschieht hauptsächlich dadurch, daß Ca^{++} je nach dem Ca-Gehalt des Blutes an den Knochen angelagert oder von ihm abgelöst werden. Vit D hat zusammen mit dem Parathormon die wichtige Aufgabe, die Ca-Absorption aus dem Intestinum möglich zu machen. Darüber hinaus greift es noch mannigfaltig in den Stoffwechsel von Ca ein (s.o.). Die anhand von Literaturangaben bekannten Zusammenhänge der Ca-Homöostase sind -vereinfacht- in Tabelle 1 dargestellt.

III. PHYSIOLOGIE UND PATHOLOGIE DES CALCIUMSTOFFWECHSELS BEIM FRÜH- UND NEUGEBORENEN

Die Ca-Aufnahme in den Organismus ist beim Säugling besonders wichtig, weil das schnell wachsende Skelet einen großen Bedarf an Calcium hat. Nach den Angaben von SHOL (1939) ist die tägliche Bilanz bei Feten und Säuglingen positiv. Unabhängig von Alter und Gewicht beträgt die tägliche Zunahme an Calcium 250 mg.

Der reife Fet enthält rund 30g Ca, das er vor allem in den letzten drei Monaten der Schwangerschaft von der Mutter erhält (WIDDOWSON u. SPRAY 1951). Das einjährige Kind enthält 100g Ca (MITCHELL et al 1945), der Ca-Gehalt hat also um 70g zugenommen. Berücksichtigt man die pro Tag zugeführte Menge an Ca, so werden beim Säugling anfangs bis zu 80% des zugeführten Ca resorbiert (LIU et al 1940; SNAPPER u. NATHAN 1957).

Frühgeborene sind in besonderem Maß auf eine genügend hohe Ca-Zufuhr angewiesen. Sie vermögen auch im 1. Trimenon wesentlich höhere Ca-Angebote, als sie selbst bei einer Fütterung mit Vollmilch erhalten, erstaunlich gut auszunutzen. Bei ausreichender Versorgung mit Vit D ist dabei die absolute Höhe der Ca- (und P-) Retention von der Art der Nahrung und vom Ca/P-Quotienten der Zufuhr weitgehend unabhängig. Sie wird durch die Höhe des Angebotes bestimmt (HÖVELS, THILENIUS und KRAFCZYK 1960).

Bei Neu- und besonders bei Frühgeborenen kommt es häufiger als bei Erwachsenen zu Hypocalcämien (= Ca unter 4 mVal/l). Diese Zustände haben im Säuglings- und Kindesalter verschiedene Gründe (Einteilung nach MIZRAHI et al 1968):

1. "First-day-Hypocalcemia" = häufigste Neugeborenenhypocalcämie: Prädisponiert sind vor allem Frühgeborene und Neugeborene mit niedrigem Geburtsgewicht (50% der Kinder im Vergleich zu 1,2% der Ausgetragenen), ferner Kinder von Müttern mit Diabetes und Kinder aus anderen Risikoschwangerschaften (z.B. Placenta praevia oder Toxämie)

Wie diese Hypocalcämie zustande kommt, ist unbekannt.

2. "Klassische" Neugeborenentetanie zwischen dem 5. und 10. Lebenstag oder nach der Umstellung auf Kuhmilch: Der höhere Gehalt der Kuhmilch an Phosphat bewirkt eine Hyperphosphatämie, diese wiederum eine Hypocalcämie, mit der das Kind anscheinend nicht fertig wird.

Seltenere Ursachen:

3. Mütterlicher Hyperparathyreoidismus:

Durch die Suppression der Aktivität der fetalen Epithelkörperchen muß sich die Funktion der kindlichen Nebenschilddrüsen erst im Verlauf einiger Tage "einpendeln" (vgl. FRIDERICHSEN 1938; WILLI und BAUMANN 1967).

4. Agenesie der Epithelkörperchen (sehr selten)

5. Hypoproteinämie

(z.B. bei der congenitalen Nephrose oder der eiweiß-verlierenden Enteropathie) Es steht wenig Albumin für das gebundene Calcium zur Verfügung, so daß der Anteil dieser Fraktion abnimmt.

6. Osteomalazie der Mutter

Bei Vit D-Mangel von Schwangeren entsteht eine congenitale Rachitis.

7. Nierenkrankheiten

- a) Herabgesetztes Glomerulumfiltrat:

Dies bewirkt eine P-Retention und einen Abfall des Gesamtca sowie des Ca^{++} .

- b) Primäre Störung des Nierentubulus:

Da die Harnsäuerung und die Ammoniumbildung bei dieser Krankheit nicht mehr möglich ist, werden große Mengen fixer Basen (vor allem Phosphat und Carbonat aus dem Knochen) zur Ausscheidung der Säureradikale mobilisiert. Unter diesen Bedingungen geht sekundär auch viel Ca verloren.

8. Iatrogen

(Etwa Citratgabe bei Blutaustausch ohne Ca-Zugabe)

Eine andere klinische Einteilung der Hypocalcämien im Kindesalter stellte A. FANCONI auf (1969):

Er unterscheidet hypocalcämische Zustände, die nicht durch eine primäre Nebenschilddrüseninsuffizienz verursacht sind, ferner den kongenitalen Hypoparathyreoidismus (HP) und einige weitere Untergruppen.

Zu den ersten rechnet Fanconi die Neugeborenenhypocalcämie (besonders bei Frühgeborenen), die Vit D-Mangel-rachitis im mittleren Säuglingsalter und andere Störungen.

Den kongenitalen HP teilt er ein in

a) den transitorischen HP (selten)

z.B. Hyperparathyreoidismus der Mutter, idiopathischer HP

b) den persistierenden HP (sehr selten)

bei Epithelkörperchen- (und Thymus-)Hypoplasie oder geburts-traumatischen Epithelkörperchenblutungen.

An weiteren Untergruppen unterscheidet er noch das Syndrom "HP, Nebenniereninsuffizienz und Moniliasis" (selten, Alter 3-16 Jahre, Autoimmunkrankheit?),luetischen oder tuberkulösen Befall der Nebenschilddrüsen (Einzelfälle) und den idiopathischen HP (uneinheitliche Gruppe). Ferner natürlich den postoperativen HP nach Thyreoidektomie.

Diese klinischen Einteilungen dürften, sobald die genaue direkte Messung der Aktivitäten von Parathormon und Thyrocalcitonin (neben der des Ca^{++}) möglich sein wird, durch eine bessere ätiologische Einteilung ersetzt werden.

Vor allem die uns in diesem Rahmen besonders interessierende Neugeborenen- und Frühgeborenenhypocalcämie und die dabei neben anderen Symptomen (geistiger Entwicklungs-rückstand, tonisch-klonische Krampfanfälle, allgemeine Übererregbarkeit usw.-FANCONI 1969) inkonstant auftretende Tetanie ist ätiologisch noch nicht geklärt.

Nach Ansicht von KEUTH und KREMERs (1969) ist das ätiopathogenetisch entscheidend wirksame Prinzip für das Auf-

treten der neonatalen Tetanie der "steile pH-Sprung" - also nicht ursprünglich die Hypocalcämie, wenngleich die Autoren einen Zusammenhang mit ΔCa^{++} (ionisiert!) annehmen.

Da es ja auch nicht bei allen Kindern mit einem erniedrigten Gesamtcalciumgehaltes des Blutes zu irgendwelchen Manifestationen kommt, ist anzunehmen, daß nur ein Absinken des biologisch wichtigen Ca^{++} -Spiegels im Blut von entscheidender Bedeutung ist.

Man wird auch diese Frage letztlich erst klären können, wenn neben der genauen Bestimmungsmethode für die Ca^{++} -Konzentration im Blut die beiden Hormone (PTH und T) quantitativ erfasst werden können. Auch die Therapie von solchen Zuständen, bei denen offensichtlich die Ca-Homöostase gestört ist, wird dann nicht mehr nur empirisch, sondern in ihren Wirkungsmechanismen erklärbar sein.

IV. UNTERSUCHTE KINDER UND METHODEN

1. Untersuchte Kinder

Ich untersuchte 20 Frühgeborene, wovon 14 Verläufe ausgewertet werden konnten. Dabei handelte es sich um

- a) 8 jüngere Säuglinge (1-3 Tage alt)
- b) 6 ältere Säuglinge (14 Tage bis 4 Wochen alt).

Die Kinder erhielten über eine Dauertropfinfusion während 60 Minuten Calciumglukonat (durchschnittlich 5 mg/kg) zugeführt. Vor der Infusion, nach einer Stunde (bei Infusionsende) und im weiteren Verlauf bis vier Stunden nach Infusionsende wurden im arteriellen (bzw. einige Male im venösen) Blut folgende Größen gemessen: Gesamtcalcium, Ca^{++} , P, pH, O_2 - und CO_2 -partialdruck (pO_2 , pCO_2).

2. Methoden

A. Calciumbestimmung

Für die Bestimmung des Gesamtca wurde die Komplexbildung von Ca mit Glyoxal-bis-(2-hydroxyanil) benutzt (GOLDSTEIN und STAR-MAYER 1958).

Die Konzentration dieses Komplexes nach Zugabe des Glyoxals zum Serum wurde photometrisch bestimmt.

Der mittlere Fehler der Bestimmung lag unter 1% (Genaue Beschreibung der Methode bei HARMES 1967). Nachteil der Methode ist, daß im abgenommenen Blut keinerlei Hämolyse eintreten darf, da die Werte sonst je nach dem Grad der Hämolyse zu hoch ausfallen (Tabelle 2).

Aus diesem Grund darf auch nur arterielles oder venöses Blut zur Untersuchung verwendet werden. Kapilläres Blut (z. B. aus der Ferse) ist ungeeignet und liefert falsche Werte.

Es wurden jeweils Doppelbestimmungen gemacht und der Mittelwert genommen.

B. Bestimmung des anorganischen Phosphors

Methode "Merckotest"^R (anorganischer Phosphor + Natriummolybdat $\rightarrow$ Ph.-molybdat $\rightarrow$ Reduktion zu Molybdänblau. Photometrische Bestimmung) bei der vorliegenden Methode wird durch einen Carbonat-Sulfit-Zusatz das Eiweiß in Lösung gebracht; eine Enteiweißung ist deshalb überflüssig.

C. Bestimmung des ionisierten Calciums (Ca^{++})

Das ionisierte Ca wurde mit einer spezifischen Ca-Elektrode (Hg-Bezugselektrode über eine gesättigte KCl-Lösung) bestimmt.

Hersteller: Orion Research, Inc., Cambridge, Mass. (Calcium Activity Electrode model 92-207)

Die Methode ist von ORESKES et al (1968) ausführlich beschrieben.

Vor jeder einzelnen Bestimmung wurde eine Eichkurve mit Standardlösungen verschiedener Konzentrationen aufgestellt. Die Standardlösungen wurden aus einer gesättigten CaCl_2 -Stammlösung hergestellt und der jeweilige Ca-Gehalt mit der Glyoxalmethode (s.o.) bestimmt.

Bei Versuchen über die Konstanz der Werte, die über die Elektrode gemessen wurden, ergab sich, daß nach spätestens 5 Minuten die Werte konstant blieben. Bei jeder Ablesung wurde deshalb einige Zeit gewartet und erst dann der Wert notiert. Der methodische Fehler beträgt $\pm 0,1 \text{ mVal/l.}$

D. Blutgase und pH

Der O_2 - und CO_2 -Partialdruck und der pH-Wert der Blutproben wurden im pH/Gasanalyser Modell 113 S1 der Instrumentation Laboratories Inc., Boston direkt gemessen. Die O_2 - und CO_2 -Elektroden wurden mit Gasen bekannter Zusammensetzung (die Gas-Blut-Eichkonstanten wurden berücksichtigt) und die pH-

Elektrode mit zwei Eichpuffern vor jeder Blutmessung geeicht. Bei der Berechnung der Realwerte wurde außerdem der Heparinverdünnungseffekt berücksichtigt. Ferner wurden die Werte auf die Körpertemperatur der Kinder umgerechnet (Faktoren von SEVERINGHAUS bzw. ROSENTHAL). Die Reproduzierbarkeit der Elektrodenmesswerte beträgt für p_{O_2} und $p_{CO_2} \pm 0,7$ Torr und für den pH-Wert $\pm 0,01$ Einheiten.

E. Berechnung der Ca^{++} -Konzentration bei einem konstanten pH-Wert von 7,4 ("Standard- Ca^{++} ")

Um pH-unabhängige Änderungen der Ca^{++} -Konzentration zu erfassen, wurden die aktuellen Ca^{++} -Werte auf einen konstanten pH-Wert 7,4 umgerechnet. Die Regression Ca^{++}/H^+ lautet: $Ca^{++} = 0,0298 H^+ + 0,8608$, d.H. pro Änderung nM H^+ ändert sich Ca^{++} um 0,0298 mVal (RIEGEL unveröffentlicht). Für die erforderliche Korrektur wurde die Differenz der aktuellen H^+ -Konzentration (aus dem pH-Wert berechnet) zum Standardwert 40 nM/l (pH 7,4) gebildet.

V. ERGEBNISSE

Die Meßergebnisse der Gruppe 1 (1-3 Tage alte Kinder) sind in der Tabelle 3 wiedergegeben, die der Gruppe 2 (2-4 Wochen alte Kinder) in der Tabelle 4. Die Meßdaten der einzelnen Kinder weisen eine beträchtliche individuelle Streuung auf. Ich habe deshalb auf eine statistische Bearbeitung der Meßwerte verzichtet.

Mittelwerte werden im Folgenden -zusammen mit den Maximalabweichungen- nur mitgeteilt, um Änderungen darzustellen. Dafür wurden die prozentualen Abweichungen der Änderungen vom Ausgangswert mit den mittleren Abweichungen der jeweiligen Mittelwerte berechnet. Diese Ergebnisse sind in Abbildung 1 dargestellt.

Um die jeweiligen Änderungen von realen Meßdaten zu demonstrieren, wurde für jede Gruppe ein Kind mit charakteristischem Verlauf ausgewählt. Diese Verläufe sind in den Abbildungen 2 und 3 wiedergegeben.

1. Plasma-Calciumkonzentration (Ca gesamt)

Die Zufuhr von durchschnittlich 0,45 mVal Ca/kg (5mg Calciumglukonat) führt nach einer Stunde Infusionsdauer bei den Neugeborenen (1. Gruppe) zu einer Zunahme um 0,56 mVal/l (von $\bar{x}$ 3,68 (min. 3,06; max. 4,22) auf $\bar{x}$ 4,24 (3,06-5,32)). Im Verlauf von 4 Stunden erfolgt eine Abnahme auf den Ausgangswert hin. Dieser wird jedoch von 5 von 7 Kindern nicht ganz wieder erreicht. 60 min nach Infusionsende bestimmte ich im Mittel $\bar{x}$ 4,07 (3,17-4,72), nach 120 min $\bar{x}$ 3,90 (2,84-4,55) und nach 240 min $\bar{x}$ 3,59 (2,97-4,05) mVal/l.

Bei den älteren Kindern (2. Gruppe) sind diese Änderungen wesentlich geringer. Die durchschnittliche Zunahme beträgt nur 0,19 mVal/l (von $\bar{x}$ 4,51 (3,74-5,13) auf $\bar{x}$ 4,70 (4,20-5,66)). Der Ausgangswert ist bereits eine Stunde nach Infusionsende wieder erreicht ($\bar{x}$ 4,50 (3,85-5,33)).

mval/l). 4 Stunden nach Infusionsende hat die Ca-Konzentration bei 4 von 5 Kindern den Ausgangswert deutlich unterschritten ($\bar{x}$ 4,25 (3,77-4,93) mval/l).

2. Calciumionenkonzentration (Ca^{++})

Bei der 1. Gruppe ändert sich Ca^{++} durch die Ca-Zufuhr nur unwesentlich; zwei Kinder weisen eine Zunahme auf, ein Kind eine Abnahme.

Im Durchschnitt errechneten sich folgende Werte:

Vor Infusion $\bar{x}$ 1,88 (1,59-2,27), unmittelbar danach $\bar{x}$ 1,84 (1,45-2,16), eine Stunde später $\bar{x}$ 1,90 (1,80-2,17), vier Stunden später $\bar{x}$ 1,80 (1,68-1,94) mval/l.

Bei der 2. Gruppe der älteren Kinder findet sich hingegen im Gefolge der Ca-Zufuhr eine merkliche Abnahme an Ca^{++} von $\bar{x}$ 2,18 (1,97-2,37) auf $\bar{x}$ 1,99 (1,84-2,15) mval/l.

Danach ändern sich die Werte nicht mehr nennenswert:

Nach 1 Stunde $\bar{x}$ 2,03 (1,61-2,25) und nach 4 Stunden $\bar{x}$ 2,02 (1,66-2,44) mval/l.

3. Phosphat-Konzentration im Plasma

Bei den Neugeborenen der 1. Gruppe ändert sich P stärker als bei den älteren Kindern der 2. Gruppe: Vor der Infusion errechnet sich ein Mittelwert von $\bar{x}$ 6,70 (3,81-10,6) mg%, der nach der Infusion auf $\bar{x}$ 6,16 (3,73-9,60) abfällt und sich 60 min nach Infusionsende einigermaßen normalisiert hat: $\bar{x}$ 6,43 (3,84-9,85) mg%.

Die älteren Kinder der 2. Gruppe weisen vor der Infusion einen Mittelwert von $\bar{x}$ 4,99 (3,6-6,9) mg% auf, der nach der Infusion nur unwesentlich abgesunken ist: $\bar{x}$ 4,82 (3,6-6,67) und sich 2 Stunden nach Infusionsende wieder völlig normalisiert hat: $\bar{x}$ 4,99 (3,57-6,4) mg%.

4. O_2 - und CO_2 -Partialdruck und pH

Auf eine Auswertung dieser Größen wurde verzichtet, da sich bei keinem Kind eine von der jeweiligen Altersnorm abweichende Änderung zeigte. Die Kinder wiesen weder eine Hypoxämie noch eine Hyperkapnie auf.

VI. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Bei der Betrachtung der Messergebnisse fällt auf, daß sich die beiden Gruppen (1. Gruppe: 1-3 Tage alte Kinder, 2. Gruppe: 2-4 Wochen alte Kinder) in den Werten für Ca gesamt, Ca^{++} und P unterscheiden. Die erste Gruppe zeigt nach der Infusion der Ca-Glukonat-Lösung einen Anstieg des Gesamtcalciums von rund 18% des Ausgangswertes und dann einen langsamen exponentiellen Abfall. Der Ausgangswert ist auch vier Stunden nach Infusionsende nicht wieder erreicht. Bei Ca^{++} ist bei Infusionsende eine Erhöhung um 6% festzustellen. Bereits eine Stunde nach Infusionsende ist hier der Ausgangswert wieder erreicht. Der Phosphatgehalt des Blutes hat bei Infusionsende etwa um 8% abgenommen, ist aber schon rund eine Stunde später wieder im Bereich der Norm.

Die zweite Gruppe der älteren Kinder zeigt nach der Infusion einen wesentlich geringeren Anstieg des Gesamt-Ca (rund 5%). Eine Stunde nach Infusionsende ist der Ausgangswert wieder erreicht, wird aber zwei Stunden nach Infusionsende um 5% unterschritten und bleibt mehrere Stunden auf diesem niedrigen Niveau. Bei Ca^{++} ist der Unterschied zur ersten Gruppe noch deutlicher: Hier nimmt die Ca^{++} -Konzentration nach der Infusion sogar um 7% ab, liegt zwei Stunden nach Infusionsende bei -5% und vier Stunden nach Infusionsende bei -6%. Der Phosphatgehalt hat nach der Infusion nur um etwa 3% abgenommen und normalisiert sich langsamer als der der ersten Gruppe.

Den Kindern wurden durchschnittlich 0,45 mg Ca/kg infundiert, das sind 0,22 mVal Ca/kg. Umgerechnet auf den Wert pro kg Körperwasser sind das 0,28 mVal/kg. Dies entspricht wiederum rund 0,55 mVal Ca pro kg Extrazellulärvolumen (EZV).

Der mittlere Anstieg des Gesamtcalciums nach der Infusion beträgt bei den jüngeren Kindern der ersten Gruppe 0,56

mVal/l, bei der zweiten Gruppe 0,19 mVal/l. Diese Zahlen könnte man dahingehend deuten, daß bei der ersten Gruppe das zugeführte Calcium im EZV liegt, während es bei den älteren Kindern schon während der Zufuhr aus Blut und EZV eliminiert und an das Skelet angebaut wird. Vermutlich ist bei den jüngeren Kindern das Zusammenspiel der antagonistisch arbeitenden Hormone Parathormon/Thyrocalcitonin noch nicht voll funktionsfähig, so daß die Ca-Homöostase noch nicht gewährleistet ist.

Besonders interessant ist es, daß die Erhöhung des Gesamtcalciums durch die Infusion in keiner Weise mit der Erhöhung des Ca^{++} korreliert. Für die Therapie einer Hypocalcämie bedeutet das, daß man durch einen Ca-Stoß -etwa durch eine Calciuminjektion- weniger eine Erhöhung des biologisch wichtigen Ca^{++} erreicht als durch eine länger dauernde Zufuhr niedrigerer Konzentrationen von Calcium.

Wenn bei der zweiten Gruppe nach der Infusion das Ca^{++} sogar abnimmt, könnte vermutet werden, daß hier eine überschießende Reaktion des Thyrocalcitonins vorliegt. Genaue Aussagen über diese Fragen werden sich aber erst machen lassen, wenn die beiden Hormone (Parathormon und Thyrocalcitonin) quantitativ erfasst werden können.

In Analogie zu einer Arbeit von GLADTKE und Mitarbeitern (1968) wurden aus den ermittelten Daten Stoffwechselstandardwerte für Calcium berechnet (Berechnungen und Symbole s. bei GLADTKE et al (1968), sowie bei DOST (1968)). Diese Stoffwechselstandardwerte für die erste und zweite Gruppe sind in Tabelle 5 angegeben.

Es ergab sich dabei, daß diese Werte teilweise relativ, teilweise aber sogar absolut mit den Stoffwechselstandardwerten für Glukose in Abhängigkeit vom Lebensalter (s. GLADTKE 1968) übereinstimmen.

Es scheint so, als ob hier ein übergeordnetes Prinzip

für verschiedene Stoffwechselgrößen vorhanden wäre, das erst einige Tage nach der Geburt voll wirksam zu werden beginnt.

Für die Diagnose und Therapie der Frühgeborenenhypocalcämie bzw. Frühgeborenentetanie ist es notwendig, neben dem Gesamtcalciumgehalt des Blutes vor allem auch die Fraktion des ionisierten Calciums zu messen.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

Es werden die bis heute bekannten Einzelheiten des Calciumstoffwechsels besprochen. Insbesondere wird dabei auf das den Serumcalciumspiegel senkende Hormon Thyrocalcitonin hingewiesen, sowie ein Schema der Calcium-homöostase aufgestellt.

In einem besonderen Kapitel wird auf die Besonderheiten des Calciumstoffwechsels beim Früh- und Neugeborenen eingegangen. Es werden die Methoden beschrieben, mit denen Blutproben einer Gruppe 1-3 Tage alter Frühgeborener ($n=8$) und einer weiteren Gruppe 2-4 Wochen alter Frühgeborener ($n=6$) vor und nach einer Calciumglukonatinfusion auf ihren Gehalt an Calcium (gesamt), Calcium ionisiert (Ca^{++}), anorganischem Phosphor sowie auf O_2 - und CO_2 -Partialdruck und pH untersucht wurden.

Das Ca^{++} wurde mittels einer spezifischen Calcium-elektrode bestimmt.

Die Ergebnisse zeigen, daß der Anstieg des Gesamtcalciums nach der Infusion bei den 1-3 Tage alten Kindern wesentlich höher ist als bei den 2-4 Wochen alten Kindern. Beim Ca^{++} ist der Unterschied noch deutlicher: Es steigt bei den jüngeren Kindern etwas an, nimmt dagegen bei den älteren Kindern sogar deutlich ab.

In der Diskussion wird darauf hingewiesen, daß bei den jüngeren Kindern vermutlich das Calcium-Reglersystem (vor allem der Antagonismus Parathormon/Thyrocalcitonin) noch nicht eingespielt ist.

Beim Vergleich der Stoffwechselstandardwerte für Glukose und Calcium zeigt sich eine relative, teilweise sogar absolute Korrelation sowohl bei den jüngeren als auch bei den älteren Kindern. Es scheint so, als ob ein überge-

ordnetes Prinzip für die Dynamik verschiedener Stoffwechselgrößen vorhanden wäre, das erst einige Zeit nach der Geburt voll funktionsfähig wird.

Genaue Aussagen über Störungen des Calciumstoffwechsels erfordern die Messung der Fraktion des ionisierten Calciums im Serum der Patienten, da es keine Korrelation zwischen dem Gesamtcalcium und Ca^{++} gibt.

Darüber hinaus wird erst die genaue quantitative Erfassung der beiden Hormone (Parathormon und Thyrocalcitonin) die Ätiologie und Therapie der verschiedenen Störungen des Calciumstoffwechsels klären können.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

1. BRONNER, F., R.S. HARRIS, C.J. MALETSKOS AND E.C. BENDA:
Studies on calcium metabolism. Effect of food phytates on calcium⁴⁵ uptake in boys on a moderate calcium breakfast.
J. Nutr. 59: 393 (1956)
2. COPP, D.H., E.C. CAMERON, B.A. CHENEY, A.G.F. DAVIDSON AND K.G. HENZE:
Evidence for calcitonin -a new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium.
Endocrinology 70:638 (1962)
3. COPP, D.H.:
Calcitonin -ultimobranchial hormone. Symposium on thyrocalcitonin and the C-Zells London 1967 p. 306
London: Heinemann (1968)
4. DOST, F.H.:
Grundlagen der Pharmakogenetik.
G. Thieme-Verlag Stuttgart (1968)
5. FANCONI, A.:
Hypoparathyreoidismus im Kindesalter.
Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde Bd. 28 (Neue Folge):54 (1969)
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York
6. FRIDERICHSEN, C.:
Hypocalcämie bei einem Brustkind und Hypercalcämie bei der Mutter.
Mschr. Kinderheilk. 75:146 (1938)
7. GLADTKE, E., F.H. DOST, M.v. HATTINGBERG und H. RIND
Glukoseumsatz beim Neugeborenen.
Dtsch. med. wscr. 93:684 (1968)

8. GOLDSTEIN, D. and C. STAR-MAYER:
New specific test for Calcium.
Anal. Chim. Acta (Amsterdam) 19:437 (1958)
9. HARMS, W.:
Das ultrafiltrable Calcium im Serum Neugeborener
in Abhängigkeit von der H-Ionenkonzentration.
Methoden zur Differenzierung der Calciumfraktionen
in kleinen Serummengen.
Med. Diss. Tübingen (1967)
10. HIRSCH, P.F., G.GATHER and P.L. MUNSON:
Thyroid hypocalcemic principle and recurrent
laryngeal nerve injury as factors affecting the
response to parathyroidectomy in rats.
Endocrinology 73:244 (1963)
11. HIRSCH, P.F. and P.L. MUNSON:
Thyrocalcitonin.
Physiological Reviews 49:548 (1969)
12. HÖVELS, O., G. THILENIUS und S. KRAFCZYK:
Untersuchungen zum Calcium- und Phosphorstoff-
wechsel Frühgeborener I. Mitteilung.
Z. Kinderheilk. 83:508 (1960)
13. HÖVELS, O. und D. REISS:
Vitamin D.
Handbuch der Kinderheilkunde Bd. IV (ed. OPITZ, H.
und F. SCHMID) p. 423
Springer-Verlag: Berlin-Heidelberg-New York (1965)
14. KEUTH, O. und H. KREMERS:
Untersuchungen zur Ursache der neonatalen Tetanie.
Mschr. Kinderheilk. 117 Heft 4 (1969)
15. KOHLER, H. und M. WERNLY:
Neues über Thyreokalzitronin und Parathormon.
Schweiz. med. Wschr. 20:740 (1969)

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

1. BRONNER, F., R.S. HARRIS, C.J. MALETSKOS AND E.C. BENDA:
Studies on calcium metabolism. Effect of food phytates on calcium⁴⁵ uptake in boys on a moderate calcium breakfast.
J. Nutr. 59: 393 (1956)
2. COPP, D.H., E.C. CAMERON, B.A. CHENLEY, A.G.F. DAVIDSON AND K.G. HENZE:
Evidence for calcitonin -a new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium.
Endocrinology 70:638 (1962)
3. COPP, D.H.:
Calcitonin -ultimobranchial hormone. Symposium on thyrocalcitonin and the C-Zells London 1967 p. 306
London: Heinemann (1968)
4. DOST, F.H.:
Grundlagen der Pharmakogenetik.
G. Thieme-Verlag Stuttgart (1968)
5. FANCONI, A.:
Hypoparathyreoidismus im Kindesalter.
Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde Bd. 28 (Neue Folge):54 (1969)
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York
6. FRIDERICHSEN, C.:
Hypocalcämie bei einem Brustkind und Hypercalcämie bei der Mutter.
Mschr. Kinderheilk. 75:146 (1938)
7. GLADTKE, E., F.H. DOST, H.v. HATTINGBERG und H. RIND
Glukoseumsatz beim Neugeborenen.
Dtsch. med. Wschr. 93:684 (1968)

8. GOLDSTEIN, D. and C. STAR-MAYER:
New specific test for Calcium.
Anal. Chim. Acta (Amsterdam) 19:437 (1958)
9. HARMS, W.:
Das ultrafiltrable Calcium im Serum Neugeborener
in Abhängigkeit von der H-Ionenkonzentration.
Methoden zur Differenzierung der Calciumfraktionen
in kleinen Serumengen.
Med. Diss. Tübingen (1967)
10. HIRSCH, P.F., G.GATHER and P.L. MUNSON:
Thyroid hypocalcemic principle and recurrent
laryngeal nerve injury as factors affecting the
response to parathyroidectomy in rats.
Endocrinology 73:244 (1963)
11. HIRSCH, P.F. and P.L. MUNSON:
Thyrocalcitonin.
Physiological Reviews 49:548 (1969)
12. HÖVELS, O., G. THILENIUS und S. KRAFCZYK:
Untersuchungen zum Calcium- und Phosphorstoff-
wechsel Frühgeborener I. Mitteilung.
Z. Kinderheilk. 83:508 (1960)
13. HÖVELS, O. und D. REISS:
Vitamin D.
Handbuch der Kinderheilkunde Bd. IV (ed. OPITZ, H.
und F. SCHMID) p. 423
Springer-Verlag: Berlin-Heidelberg-New York (1965)
14. KEUTH, O. und H. KREMERS:
Untersuchungen zur Ursache der neonatalen Tetanie.
Mschr. Kinderheilk. 117 Heft 4 (1969)
15. KOHLER, H. und M. WERNLY:
Neues über Thyreokalzitinin und Parathormon.
Schweiz. med. Wschr. 20:740 (1969)

16. LINDQUIST, B.:
Effect of Vitamin D on the metabolism of radio-calcium in rachitic rats.
Acta paediat. scand. 41 Suppl. 86 (1952)
17. LIU, S.H., H.I. CHU, C.C. Su, T.F. YU and T.Y. CHENG:
Calcium and phosphorus metabolism in osteomalacia.
IX. Metabolic behavior of infants fed on breast milk from mothers showing various states of Vitamin D nutrition.
J. clin. Invest. 19:327 (1940)
18. MALM, O.J.:
Calcium requirement and adaption in adult man.
Scand. J. clin. Lab. Invest. Suppl. 36 (1958)
19. MALM, O.J.:
Adaption of alterations to calcium intake.
In: The transfer of calcium and strontium across biological membranes (ed. R.H. WASSERMAN)
New York and London Academic Press (1963)
20. MITCHELL, H.H., T.S. HAMILTON, F.R. STEGGERDA and H.W. BEAN:
The chemical composition of the adult human body and its bearing on the biochemistry of growth.
J. biol. Chem. 158:625 (1945)
21. MIZRAHI, A., D. LONDON and D. GRIBETZ:
Neonatal Hypocalcemia -Its Causes and Treatment.
N. Engl. J. Med. 278:1163 (1968)
22. MOORE, E.W.:
Ionized Calcium in normal serum, ultrafiltrates and whole blood directly determined by ion-exchange electrodes.
J. Clin. Invest. 45:1047 (1966)
23. ORESKES, I., C. HIRSCH, K.S. DOUGLAS and S. LUPFER:
Measurement of ionized calcium in human plasma with a calcium selective electrode.
Clin. Chim. Acta 21:303 (1968)

24. RASMUSSEN, H. and H.F. DE LUCA:
Calcium Homeostasis.
Ergebn. Physiol. 53:108 (1963)
25. RIEGEL, K. und W. HARMS:
Die Plasma-Calcium-Fractionen des Neugeborenen
und ihre Abhängigkeit von Änderungen des
Säure-Base-Stoffwechsels.
Mschr. Kinderheilk. 116:265 (1968)
26. RITTEL, W., M. BRUGGER, B. KAMBER, B. RINIKER und
P. SIEBER:
Thyrocalcitonin III. Die Synthese des Alpha-
Thyrocalcitonins.
Helv. chim. Acta 51:924 (1968)
27. SCHWARZ, G.:
Der Calcium- und Phosphatstoffwechsel.
In: Handbuch der Kinderheilkunde (ed. SPITZ, H.
und F. SCHMID) Bd. IV p.305
Springer-Verlag: Berlin-Heidelberg-New York (1965)
28. SHOL, A.T.:
Mineral Metabolism.
American Chemical Society Monograph Series
Nr. 82 New York (1939) zitiert nach "Documenta
Geigy" Wissenschaftliche Tabellen p. 486 (1960⁶)
29. SNAPPER, I. and D.J. NATHAN:
Rickets and osteomalacia.
Amer. J. Med. 22:939 (1957)
30. STEARNS, G. and D.L.R. MOORE:
Amer. J. Dis. Child 42: 474 (1931)
31. WASSERMAN, R.H. and A.N. TAYLOR:
Vitamin D-dependent calcium-binding protein, re-
sponse to some physiologic and nutritional
variables.
J. biol. Chem. 243:3987 (1968)

32. WIDDOWSON, E.M. and C.M. SPRAY:
Chemical development in utero.
Arch. Dis. Childh. 26:205 (1951)
33. WILLI, H. und U. BAUMANN:
Hypoparathyreoidismus beim Kind einer Mutter
mit Hyperparathyreoidismus.
Arch. Kinderheilk. 174:263 (1967)
34. WOLF, H. und E. DEL SOLAR:
Vitamin D.
Dtsch. med. Wschr. 94:1996 (1969)

Vit D fördert Calcifikation

1. Über Steigerung der Matrix-
verkalkungsfähigkeit
2. Über gesteigerte Verkalkung
(über angehobenen Serum-
calciumspiegel).

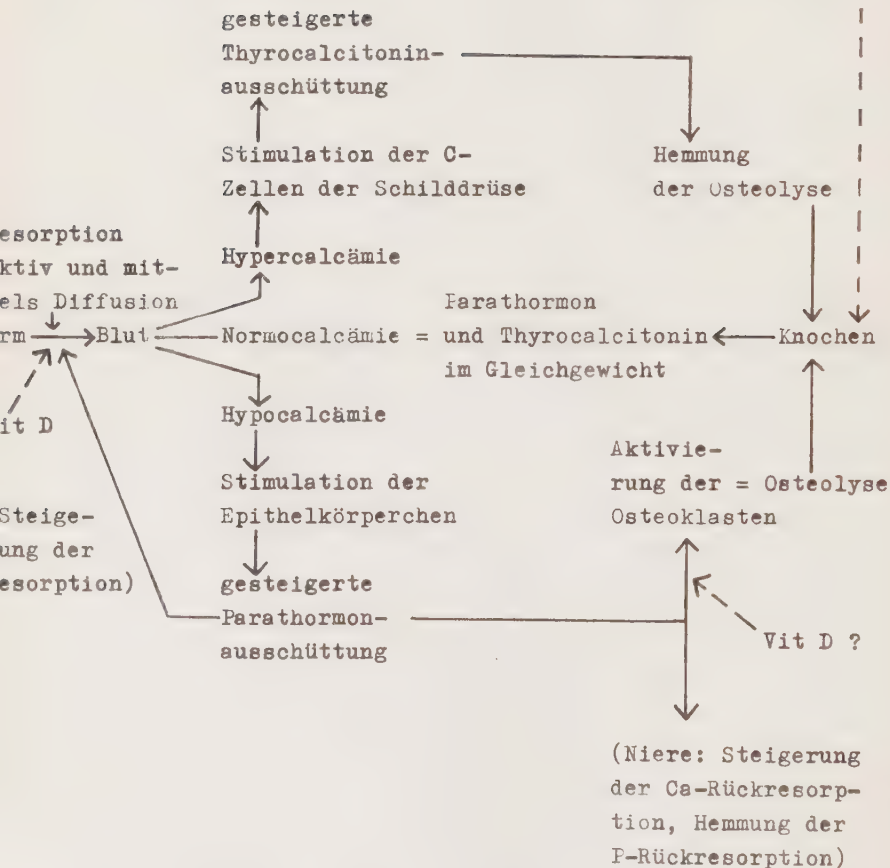


Tabelle 1

Schema der Calciumhomöostase

Serum	Zellen	Calciumgehalt (gemessener Wert)
0,5 ml	-	4,8 mVal/l
0,45 ml	0,05 ml	8,7 mVal/l
0,4 ml	0,1 ml	10,25 mVal/l
0,35 ml	0,15 ml	10,9 mVal/l
0,3 ml	0,2 ml	11,5 mVal/l

Versuchsgang: Blutentnahme, Zentrifugieren, Versetzen des Plasmas mit steigenden Mengen des Erythrocytenrückstandes ("Zellen"), um zu beobachten, ob der Hämfarbstoff die photometrischen Ergebnisse der Glyoxal-Calcium-Bestimmung beeinflusst. Die jeweiligen Mischungen wurden drei Stunden in die Tiefkühltruhe gestellt, um eine Hämolyse der zugegebenen Erythrocyten zu erreichen.

Tabelle 2 Beeinflussung der bei der Glyoxal-
methode erhaltenen Meßwerte durch Hämolyse

		vor I	nach I	60'	120'	240'
Nr. 1	Blutentnahme	art.	art.	capillär=	art.	
ein Tag alt	Ca gesamt (mval/l)	2,4	3,6	unbrauch-	3,05	
2400 g	Ca ⁺⁺ (mval/l)	1,66	2,0	bar	2,05	
	Ca ⁺⁺ bei pH 7,4	1,69	1,97		1,88	
	P (mg%)	2,96	3,22		3,15	
	pH	7,41	7,39		7,34	
	CO ₂ -Part.druck (mm Hg)	33,7	39,7		49,7	
	O ₂ -Part.druck (mm Hg)	51,0	49,2		58,2	
Nr. 2	Blutentnahme	art.	art.	capillär=	art.	
2 Tage alt	Ca gesamt	3,85	5,2	unbrauch-	4,05	
1750 g	Ca ⁺⁺	-	-	bar	-	
	Ca ⁺⁺ bei pH 7,4	-	-		-	
	P	-	-		-	
	pH	7,495	7,57		7,48	
	CO ₂ -Part.druck	39,4	-		38,6	
	O ₂ -Part.druck	139,5	-		82,8	
Nr. 3	Blutentnahme	Nabv. ven.	art. ven.	ven.	ven.	
ein Tag alt	Ca gesamt	4,22	4,65	4,72	4,55	-
1940	Ca ⁺⁺	2,12	1,48	1,60	1,42	1,48
	Ca ⁺⁺ bei pH 7,4	2,27	1,45	1,80	1,56	1,68
	P	3,81	3,73	3,84	-	-
	pH	7,433	7,39	7,447	7,43	7,445
	CO ₂ -Part.druck	37,2	33,0	27,0	27,0	31,5
	O ₂ -Part.druck	34,5	34,0	355,0	40,0	37,0
Nr. 4	Blutentnahme	art.	art.	art.	art.	art.
2 Tage alt	Ca gesamt	3,74	4,17	4,35	3,94	3,89
2300 g	Ca ⁺⁺	1,62	1,58	1,54	1,62	1,64
	Ca ⁺⁺ bei pH 7,4	1,65	1,79	1,84	1,88	1,77
	P	-	-	-	-	-
	pH	7,415	7,485	7,47	7,50	7,43
	CO ₂ -Part.druck	31,5	28,5	22,0	28,0	29,5
	O ₂ -Part.druck	88,0	92,0	84,0	79,0	74,5

Tab. 3. 2. Heßergebnisse der Gruppe 1 "junge Kinder"

I= Infusion (60', 120', 240' = ' nach I-Ende) s.a. Tab. 4

		vor I		nach I 60'	120'	240'
Nr. 5	Blutentnahme	art.	art.	art.	art.	art.
3 Tage alt	Ca gesamt	3,06	3,06	3,17	2,84	2,97
1800 g	Ca ⁺⁺	2,25	2,34	1,90	2,00	2,04
	Ca ⁺⁺ bei pH 7,4	2,13	2,13	1,86	1,94	1,92
	P	7,6	6,9	7,3	7,9	7,4
	pH	7,355	7,32	7,38	7,36	7,345
	CO ₂ -Part.druck	41,5	37,5	41,0	38,4	46,2
	O ₂ -Part.druck	63,0	143,0	82,5	102,5	90,8
Nr. 6	Blutentnahme	art.	art.	art.	ven.	ven.
ein Tag alt	Ca gesamt	3,62	3,72	-	-	3,38
	Ca ⁺⁺	1,76	1,68	1,76	1,71	1,70
	Ca ⁺⁺ bei pH 7,4	1,83	1,85	1,85	1,74	1,84
	P	5,05	4,95	5,30	5,15	5,33
	pH	7,425	7,465	7,432	7,41	7,52
	CO ₂ -Part.druck	34,2	33,4	37,9	37,8	32,1
	O ₂ -Part.druck	67,5	64,2	36,2	29,8	41,5
Nr. 7	Blutentnahme	art.	art.	ven.	art.	ven.
2 Tage alt	Ca gesamt	3,71	4,17	4,05	3,78	3,91
	Ca ⁺⁺	1,94	2,03	2,04	1,96	1,83
	Ca ⁺⁺ bei pH 7,4	2,02	2,16	2,17	2,07	1,86
	P	10,6	9,6	9,85	-	-
	pH	7,43	7,45	7,45	7,44	7,41
	CO ₂ -Part.druck	32,4	37,4	33,6	35,8	36,4
	O ₂ -Part.druck	59,8	55,5	36,0	58,7	46,8
Nr. 8	Blutentnahme	art.	art.	-	art.	art.
2 Tage alt	Ca gesamt	3,55	5,32	-	4,41	3,90
1985	Ca ⁺⁺	1,50	1,42	-	1,48	1,70
	Ca ⁺⁺ bei pH 7,4	1,59	1,56	-	1,64	1,74
	P	6,43	5,61	-	5,85	-
	pH	7,44	7,46	-	7,475	7,42
	CO ₂ -Part.druck	26,6	30,6	-	26,2	27,8
	O ₂ -Part.druck	46,5	60,5	-	60,8	68,2

		vor I		nach I	60'	120'	240'
Nr. 9	Blutentnahme	ven.	ven.	ven.	ven.	art.	
4 Wochen alt	Ca gesamt	4,21	4,35	4,11	4,21	4,12	
	Ca ⁺⁺	2,15	2,08	1,48	1,78	1,64	
	Ca ⁺⁺ bei pH 7,4	1,97	1,92	1,61	1,74	1,74	
	P	4,61	3,81	3,65	4,29	3,86	
	pH	7,325	7,335	7,45	7,38	7,44	
	CO ₂ -Part.druck	36,5	35,5	32,8	36,5	26,0	
	O ₂ -Part.druck	32,0	31,5	38,0	39,5	61,0	
Nr. 10	Blutentnahme	ven.	art.	ven.	ven.	ven.	
14 Tage alt	Ca gesamt	3,74	4,24	4,04	3,57	3,77	
	Ca ⁺⁺	-	-	-	-	-	
	Ca ⁺⁺ bei pH 7,4	2,36	2,80	2,25	2,30	1,66	
	P	4,08	3,92	3,74	4,67	3,55	
	pH	7,435	7,385	7,39	7,37	7,445	
	CO ₂ -Part.druck	35,5	29,0	38,0	30,5	33,2	
	O ₂ -Part.druck	48,0	62,0	38,5	43,0	42,8	
Nr. 11	Blutentnahme	art.	art.	art.	art.	art.	
1 Monat alt	Ca gesamt	5,13	5,66	5,33	4,86	4,93	
	Ca ⁺⁺	-	-	-	-	-	
	Ca ⁺⁺ bei pH 7,4	2,92	2,29	2,80	3,05	2,90	
	P	6,9	6,67	6,55	6,4	6,87	
	pH	7,456	7,52	7,48	7,475	7,543	
	CO ₂ -Part.druck	38,6	30,7	38,2	35,0	24,0	
	O ₂ -Part.druck	69,0	58,0	64,5	62,5	53,5	

Tabelle 4 Meßergebnisse der Gruppe 2 "ältere Kinder"
 Maßeinheiten und Abkürzungen wie Tab. 3
 (art.= arteriell, ven.= venös, Nabv.= Nabel-
 vene)

		vor I		nach I	60'	120'	240'
Nr. 12	Blutentnahme	art.	art.	ven.	ven.	ven.	
3 Wochen alt	Ca gesamt	5,09	5,13	4,86	4,48	4,28	
	Ca ⁺⁺	2,32	2,02	2,04	2,17	2,04	
	Ca ⁺⁺ bei pH 7,4	2,37	2,07	2,14	2,19	2,06	
	P	5,8	6,12	6,2	6,05	5,0	
	pH	7,425	7,42	7,445	7,41	7,408	
	CO ₂ -Part.druck	36,0	38,0	38,7	38,2	39,3	
	O ₂ -Part.druck	47,0	61,5	42,0	40,0	38,0	
Nr. 13	Blutentnahme	ven.	ven.	ven.	-	ven./art.	
1 Monat alt	Ca gesamt	4,63	4,64	4,79	-	4,17	
	Ca ⁺⁺	-	-	-	-	-	
	Ca ⁺⁺ bei pH 7,4	2,0	2,15	2,03	-	2,44	
	P	-	-	-	-	-	
	pH	7,46	7,43	7,43	-	7,41	
	CO ₂ -Part.druck	28,2	35,6	36,8	-	33,5	
	O ₂ -Part.druck	39,5	36,0	36,7	-	44,5	
Nr. 14	Blutentnahme	ven.	ven.	ven.	art.	ven./art.	
14 Tage alt 2410 g	Ca gesamt	4,25	4,2	3,85	-	-	
	Ca ⁺⁺	-	1,82	1,92	-	1,98	
	Ca ⁺⁺ bei pH 7,4	-	1,84	2,12	-	2,18	
	P	3,6	3,6	3,52	3,57	-	
	pH	7,395	7,405	7,453	7,485	7,458	
	CO ₂ -Part.druck	42,0	39,5	35,6	31,0	38,7	
	O ₂ -Part.druck	29,0	30,5	41,0	72,0	47,0	

Tabelle 4 Fortsetzung

Symbol	C *	t _{halb}	k ₂	Δ'	Pl	Tf
gemessen in	mVal/l	h	h ⁻¹	mVal/l	mVal/kg	mVal/kg/h
Gruppe 1: 1-3 Tage alte Kinder	3,68	0,8	0,9	0,4	1,6	1,4
Gruppe 2: 2-4 Wochen alte Kinder	4,51	0,3	2,3	0,4	1,9	4,5

Tabelle 5a: Stoffwechselstandardwerte für Calcium; errechnet (nach GLADTKE 1968) aus den eigenen Meßwerten; die Symbole sind auf der nächsten Seite erklärt.

Symbol	C *	t _{halb}	k ₂	Δ'	Pl	Tf
gemessen in	g/l	h	h ⁻¹	g/l	g/kg	g/kg/h
2 Tage alte Kinder:	0,35	0,96	0,72	0,43	0,15	0,11
21-30 Tage alte Kinder:	0,66	0,28	2,47	0,32	0,21	0,52

Tabelle 5b: Stoffwechselstandardwerte für Glukose in Abhängigkeit vom Lebensalter (zitiert aus GLADTKE 1968); die Symbole sind auf der nächsten Seite erklärt.

Erklärung der Symbole in den Tabellen 5a und 5b:

C^* = Nüchternwert t_{halb} = Eliminationshalbwertszeit

k_2 = Umsatzkonstante (berechnet aus: $\frac{\ln 2}{t_{\text{halb}}}$)

Δ' = Distributionskoeffizient bzw. relatives Verteilungsvolumen (berechnet aus: $\frac{D}{C_0 - C^*}$, wobei D = zugeführte Dosis pro kg Körpergewicht, C_0 = fiktive Anfangskonzentration und C^* der Nüchternwert ist.)

Pl = der leicht austauschbare Pool bzw. der Bestand im Verteilungsvolumen (berechnet aus: $\Delta' \times C^*$)

Tf = metabolischer Durchfluß (berechnet aus: $Pl \times k_2$)

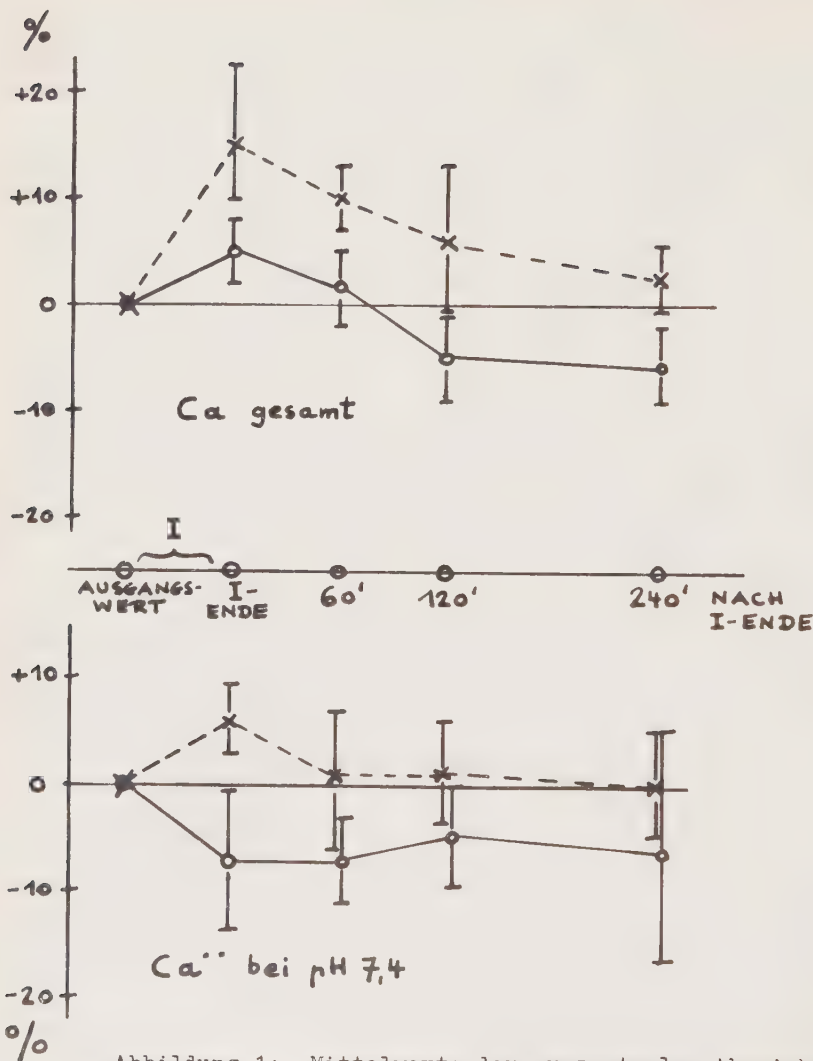


Abbildung 1: Mittelwerte der prozentualen Abweichungen vom Ausgangswert mit der mittleren Abweichung der Mittelwerte der Größen Gesamtcalcium (Ordinate oben) und Ca^{2+} -Konzentration bei Standard-pH 7,4 (Ordinate unten) im Blut von 1-2 Tage alten Frühgeborenen (---x---) und 2-4 Wochen alten Kindern (—o—) nach i.v. Zufuhr von 0,45 mVal Calcium (5 mg Ca-Glukonat) pro kg Körpergewicht nach der Infusion und 1-4 Stunden nach Infusionsende (Abszisse: Zeit in Minuten; I = Infusion)

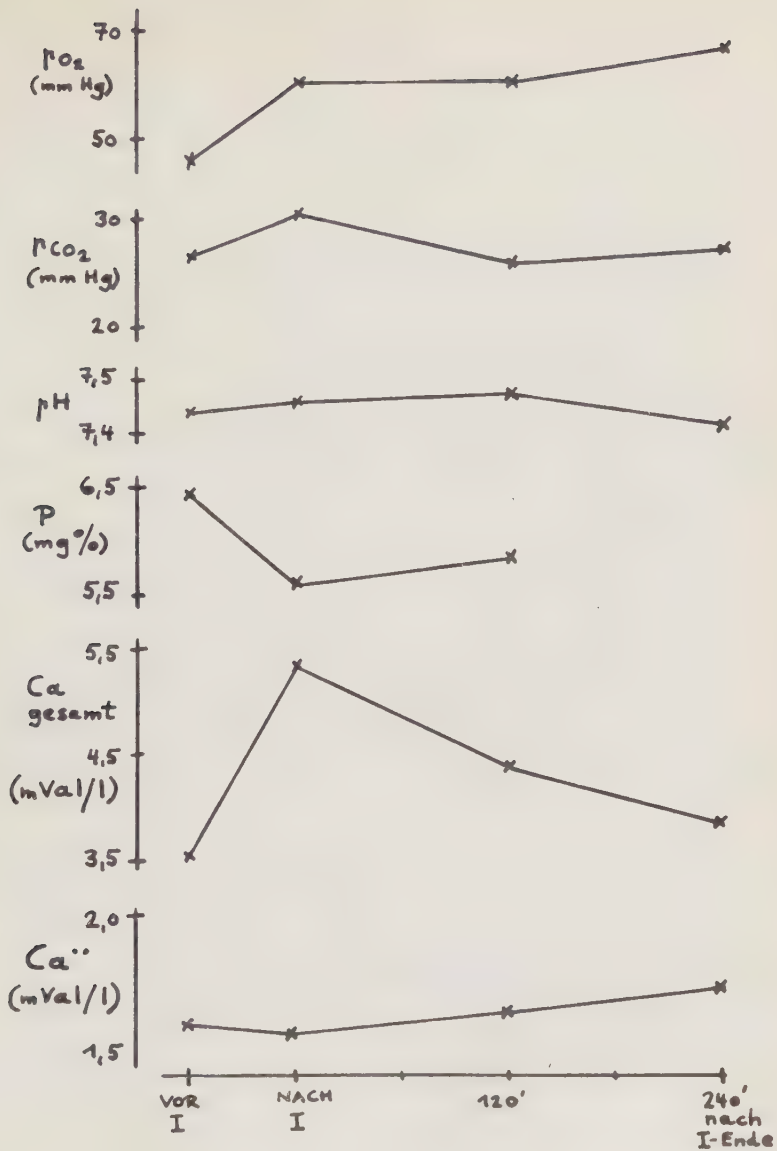


Abbildung 2: Beispiel für "Gruppe 1" (1-3 Tage alte Kinder) - Kind Nr. 8 I = Infusion

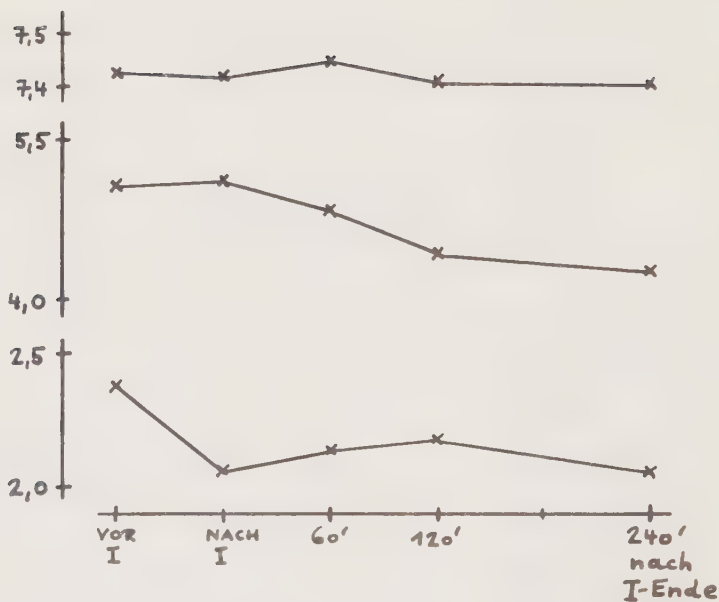


Abbildung 3: Beispiel für "Gruppe 2" (2-4 Wochen alte Kinder)- Kind Nr. 12 I = Infusion Phosphor (uncharakteristisch), O_2 - und CO_2 -Partialdruck (da abwechselnd venöse und arterielle Blutabnahme) nicht angegeben.

LEBENS LAUF

Am 22. 12. 44 wurde ich als drittes von vier Kindern des Physikers Dr. phil. habil. Karl Siebertz und seiner Gattin Hildegard, geb. Wien, in Wien geboren. Vom Herbst 1950 bis zum Sommer 1953 besuchte ich die ersten drei Klassen der Diözesanübungsschule (Volksschule) in Wien. Im Sommer 1953 zog meine Familie auf Grund einer Versetzung meines Vaters nach München um. Hier besuchte ich noch die 4. Klasse einer Volksschule und ging dann im Herbst 1954 an das humanistische Ludwigsgymnasium in München, wo ich im Juni 1963 die Reifeprüfung ablegte.

Anschließend begann ich im Wintersemester 1963/64 an der Münchener Ludwig-Maximilians-Universität das Studium der Medizin, bestand im Herbst 1964 das Vorphysikum und im Sommer 1966 das Physikum. Im Sommersemester 1968 begann ich auf der Frühgeborenenabteilung der Universitätskinderklinik mit den Versuchen zu meiner Dissertation.

1969 heiratete ich meine Frau Dagmar und bekam im gleichen Jahr einen Sohn. Im Dezember 1969 bestand ich in München das medizinische Staatsexamen.

Von Februar bis April 1970 arbeitete ich als Medizinalassistent an der Chirurgischen Privatklinik in München, von Mai bis August in der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Wolfratshausen.

